

60-029557-07

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 62-029557

(43)Date of publication of application : 07.02.1987

(51)Int.Cl.

C07C 91/44

C07C 93/14

C07C 93/26

C07C121/78

C07C149/42

(21)Application number : 60-168175

(71)Applicant : OTSUKA PHARMACEUT FACTORY INC

(22)Date of filing : 29.07.1985

(72)Inventor : HASHIMOTO KINJI
GOTO KIYOTOKANAI KENICHI
TSUDA YOSHIAKI

(54) DILOWER ALKYLPHENOL DERIVATIVE

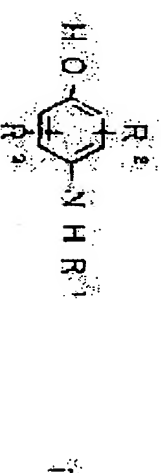
(57)Abstract:

NEW MATERIAL: A compound expressed by formula I (R1 is phenyl having 1W3 substituent groups selected from halogen, carboxyl, OH, amino, lower alkylthio and phenylthio, etc.; R2 and R3 are lower alkyl).

EXAMPLE: 4-(4-Fluorophenylamino)-2,6-di-tert-butylphenol.

USE: Useful as an anti-inflammatory agent antirheumatic agent, antiallergic agent, analgesic agent, diuretic agent, antithrombotic agent, hypotensive agent, antihyperlipemic agent, etc., and exhibiting blocking action and regulating action on biosynthesis of prostaglandin and hypolipemic action, etc.

PREPARATION: A benzoquinone derivative expressed by formula II is condensed with an aniline derivative expressed by the formula R1NH2 in the presence of a catalyst, e.g. BF3.Et2O, at 30W200° C to give a compound expressed by formula III, which is then reduced with an aqueous solution of a hydrosulfite added thereto to afford the aimed compound expressed by formula I.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭62-29557

⑬ Int.Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 昭和62年(1987)2月7日

C 07 C 91/44
93/14
93/26
121/78
149/427162-4H
7162-4H
7162-4H
7451-4H
7188-4H

審査請求 未請求 発明の数 1 (全10頁)

⑮ 発明の名称 ジ低級アルキルフェノール誘導体

⑯ 特 願 昭60-168175

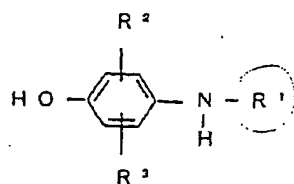
⑰ 出 願 昭60(1985)7月29日

⑱ 発 明 者 橋 本 謹 治 鳴門市撫養町北浜字宮の東21番地の9
 ⑲ 発 明 者 後 藤 清 人 鳴門市瀬戸町明神字馬越57
 ⑳ 発 明 者 金 井 健 一 鳴門市大津町吉永62の6
 ㉑ 発 明 者 津 田 嘉 章 阿南市新野町馬場76
 ㉒ 出 願 人 株式会社 大塚製薬工場 鳴門市撫養町立岩字芥原115
 ㉓ 代 理 人 弁理士 三枝 英二 外2名

明 細 書

発明の名称 ジ低級アルキルフェノール誘導体
 特許請求の範囲

① 一般式



(式中R¹はハロゲン原子、カルボキシル基、水酸基、アミノ基、シアノ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコシカルボニル低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、ハロゲン置換低級アルキル基、低級アルキルカルボニル基、低級アルキルチオ基及びフェニルチオ基から選ばれる置換基の1～3個を有するフェニル基を示す。R²及びR³は各々同一又は異なつて低級アルキル基を示す。)

で表わされるジ低級アルキルフェノール誘導体

及びその塩。

発明の詳細な説明

産業上の利用分野

本発明は、新規なジ低級アルキルフェノール誘導体及びその塩に関する。

従 来 の 技 術

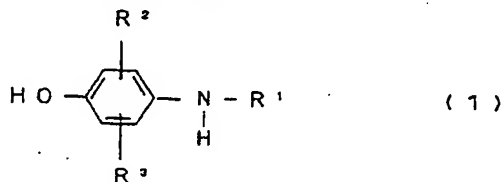
本発明のジ低級アルキルフェノール誘導体は、文献未載の新規化合物である。

発明が解決しようとする問題点

本発明は、後記するように医薬品として有用な化合物を提供することを目的とする。

問題点を解決するための手段

本発明によれば、下記一般式(1)で表わされる化合物が提供される。



(式中R¹はハロゲン原子、カルボキシル基、

水酸基、アミノ基、シアノ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコシカルボニル低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、ハロゲン置換低級アルキル基、低級アルキルカルボニル基、低級アルキルチオ基及びフェニルチオ基から選ばれる置換基の1～3個を有するフェニル基を示す。 R^2 及び R^3 は各々同一又は異なつて低級アルキル基を示す。)

本明細書において、低級アルキル基なる語は、炭素数1～6の直鎖状又は分枝鎖状アルキル基を指称するものであり、その具体例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル基等を例示できる。

低級アルコキシ基なる語は、上記と同様に炭素数1～6の直鎖状又は分枝鎖状アルコキシ基を指称し、その例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、sec-ブトキシ、t-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ基

等を例示できる。

ハロゲン原子には、弗素、塩素、臭素及び碘素原子が包含される。

ヒドロキシ低級アルキル基なる語は、上記と同様に炭素数1～6の直鎖状又は分枝鎖状のヒドロキシアルキル基を指称し、その例としてはヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチル、1-ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシ-1-メチルエチル、1-ヒドロキシブチル、2-ヒドロキシブチル、3-ヒドロキシブチル、4-ヒドロキシブチル、1-ヒドロキシペンチル、2-ヒドロキシペンチル、3-ヒドロキシペンチル、4-ヒドロキシペンチル、5-ヒドロキシペンチル、1-ヒドロキシヘキシル、2-ヒドロキシヘキシル、6-ヒドロキシヘキシル基等を例示できる。

低級アルコシカルボニル低級アルキル基なる語の例としては、例えばメトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチル、プロポキシカル

ボニルメチル、イソプロポキシカルボニルメチル、ブトキシカルボニルメチル、ペンチルオキシカルボニルメチル、ヘキシルオキシカルボニルメチル、1-メトキシカルボニルエチル、2-メトキシカルボニルエチル、3-メトキシカルボニルプロピル、2-メトキシカルボニルブチル、4-メトキシカルボニルブチル、3-メトキシカルボニルペンチル、5-メトキシカルボニルペンチル、4-メトキシカルボニルヘキシル、6-メトキシカルボニルヘキシル、4-エトキシカルボニルブチル、3-(1-ブトキシ)カルボニルプロピル、6-(1-プロポキシ)カルボニルヘキシル基等を例示できる。

カルボキシ低級アルキル基なる語の例としては、例えばカルボキシメチル、1-カルボキシエチル、2-カルボキシエチル、2-カルボキシプロピル、3-カルボキシプロピル、2-カルボキシブチル、4-カルボキシブチル、3-カルボキシペンチル、5-カルボキシペンチル、3-カルボキシヘキシル、5-カルボキシヘキシル、6-カルボキシヘ

キシル基等を例示できる。

ハロゲン置換低級アルキル基なる語の具体例としては、例えばフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、プロモメチル、ジプロモメチル、トリプロモメチル、ヨードメチル、ジヨードメチル、トリヨードメチル、1-フルオロエチル、2-フルオロエチル、1, 2-ジフルオロエチル、2, 2-ジフルオロエチル、1, 2-ジクロロエチル、2, 2-ジクロロエチル、2-クロロ-2-フルオロエチル、2-プロモエチル、2, 2-ジプロモエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、1, 3-ジフルオロプロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、3, 3-ジクロロプロピル、2, 4-ジプロモブチル、4, 4, 4-トリプロモブチル、4, 4-ジフルオロブチル、3, 5-ジクロロペンチル、5, 5-ジフルオロペンチル、5, 5, 5-トリフルオロペンチル、6, 6-ジプロモヘキシル、6, 6, 6-トリフルオロヘキシル基等を例示できる。

低級アルキルカルボニル基なる語の具体例としては、例えばアセチル、エチルカルボニル、1-プロピルカルボニル、2-プロピルカルボニル、1-ブチルカルボニル、2-ブチルカルボニル、3-ブチルカルボニル、1-ペンチルカルボニル、2-ペンチルカルボニル、3-ペンチルカルボニル、1-ヘキシルカルボニル、2-ヘキシルカルボニル、3-ヘキシルカルボニル基等を例示できる。

低級アルキルチオ基なる語の具体例としては、例えばメチルチオ、エチルチオ、1-プロピルチオ、2-プロピルチオ、1-ブチルチオ、2-ブチルチオ、3-ブチルチオ、1-ペンチルチオ、2-ペンチルチオ、3-ペンチルチオ、1-ヘキシルチオ、2-ヘキシルチオ、3-ヘキシルチオ基等を例示できる。

更に、上記各基の1~3個を置換基として有するフェニル基の具体例としては、次に示す如き各基を例示することができる。

2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、

4-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2-ブロモフェニル、3-ブロモフェニル、4-ブロモフェニル、2-ヨードフェニル、3-ヨードフェニル、4-ヨードフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、2,4-ジクロロフェニル、2,4,6-トリフルオロフェニル、2,4,6-トリクロロフェニル、2-ヒドロキシフェニル、3-ヒドロキシフェニル、4-ヒドロキシフェニル、2,4-ジヒドロキシフェニル、2,4,6-トリヒドロキシフェニル、2-トリフルオロメチルフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、3,5-ジ(トリフルオロメチル)フェニル、2-カルボキシメチルフェニル、3-カルボキシメチルフェニル、4-カルボキシメチルフェニル、2,4-ジカルボキシメチルフェニル、2-エトキシカルボニルメチルフェニル、3-エトキシカルボニルメチルフェニル、4-エトキシカルボニルメチルフェニル、2,4-ジエトキシカルボニルメチルフェニル、

2,4,6-トリエトキシカルボニルメチルフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、2,4-ジメトキシフェニル、2,4,6-トリメトキシフェニル、3,4,5-トリメトキシフェニル、2-エトキシフェニル、4-エトキシフェニル、2,4-ジエトキシフェニル、2,4,6-トリエトキシフェニル、2-カルボキシメチルフェニル、3-カルボキシメチルフェニル、4-カルボキシメチルフェニル、2,4-ジカルボキシメチルフェニル、2,4,6-トリカルボキシメチルフェニル、2-アセチルフェニル、3-アセチルフェニル、4-アセチルフェニル、2,4-ジアセチルフェニル、2-(1-カルボキシエチル)フェニル、3-(1-カルボキシエチル)フェニル、4-(1-カルボキシエチル)フェニル、2,4-ジ(1-カルボキシエチル)フェニル、2-(2-カルボキシエチル)フェニル、3-(2-カルボキシエチル)フェニル、4-(2-カルボキシエチル)フェニル、2,4-ジ(2-カルボキシエチル)

フェニル、2-メチルチオフエニル、3-メチルチオフエニル、4-メチルチオフエニル、2,4-ジメチルチオフエニル、2,4,6-トリメチルチオフエニル、3,4,5-トリメチルチオフエニル、2-アミノフェニル、3-アミノフェニル、4-アミノフェニル、2,4-ジアミノフェニル、2,4,6-トリアミノフェニル、2-フェニルチオフエニル、3-フェニルチオフエニル、4-フェニルチオフエニル、2-(1-ペンチルチオ)フェニル、3-(1-ペンチルチオ)フェニル、4-(1-ペンチルチオ)フェニル、2,4-ジ(1-ペンチルチオ)フェニル、2-メチルフェニル、3-メチルフェニル、4-メチルフェニル、2,4-ジメチルフェニル、2,4,6-トリメチルフェニル、2-(1-ブチル)フェニル、3-(1-ブチル)フェニル、4-(1-ブチル)フェニル、2,4-ジ(1-ブチル)フェニル、2,4,6-トリ(1-ブチル)フェニル、3-クロロ-2-ヒドロキシフェニル、4-クロロ-2-ヒドロキシフェニル、5-クロ

ロ-2-ヒドロキシフェニル、6-クロロ-2-ヒドロキシフェニル、4-クロロ-3-ヒドロキシフェニル、5-クロロ-3-ヒドロキシフェニル、2-(3-カルボキシプロピル)フェニル、3-(3-カルボキシプロピル)フェニル、4-(3-カルボキシプロピル)フェニル、2,4-ジ(3-カルボキシプロピル)フェニル、2-ヒドロキシ-4-カルボキシメチルフェニル、2-ヒドロキシ-5-カルボキシメチルフェニル、2-ヒドロキシ-6-カルボキシメチルフェニル、3-ヒドロキシ-5-カルボキシメチルフェニル、2-カルボキシフェニル、3-カルボキシフェニル、4-カルボキシフェニル、3,5-ジカルボキシフェニル、2-クロロ-6-カルボキシフェニル、4-クロロ-6-カルボキシフェニル、2-クロロ-4-カルボキシフェニル、3-クロロ-5-カルボキシフェニル、2-シアノフェニル、3-シアノフェニル、4-シアノフェニル、3,5-ジシアノフェニル、2,4,6-トリシアノフェニル、4-メチル-2-カルボキシフェニル、

6-メチル-2-カルボキシフェニル、2-メチル-4-カルボキシフェニル、3-メチル-5-カルボキシフェニル、4-ヒドロキシ-3-カルボキシフェニル、4-ヒドロキシ-2-カルボキシフェニル、6-ヒドロキシ-2-カルボキシフェニル、2-ヒドロキシメチルフェニル、3-ヒドロキシメチルフェニル、4-ヒドロキシメチルフェニル、2,6-ジ(ヒドロキシメチル)フェニル、2,4,6-トリ(ヒドロキシメチル)フェニル、2-(2-ヒドロキシエチル)フェニル、3-(2-ヒドロキシエチル)フェニル、4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル、3,5-ジ(2-ヒドロキシエチル)フェニル、2-(1-ヒドロキシエチル)フェニル、3-(1-ヒドロキシエチル)フェニル、4-(1-ヒドロキシエチル)フェニル、2,4-ジ(1-ヒドロキシエチル)フェニル、2,4,6-トリ(1-ヒドロキシエチル)フェニル、2-(3-ヒドロキシプロピル)フェニル、3-(3-ヒドロキシプロピル)フェニル、4-(3-ヒドロキシプロピル)

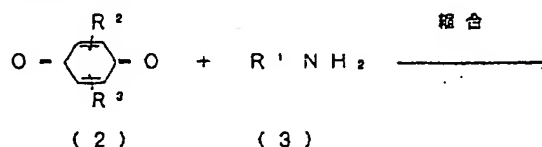
フェニル、3,5-ジ(3-ヒドロキシプロピル)フェニル、2,4-ジ(3-ヒドロキシプロピル)フェニル、2-(4-ヒドロキシブチル)フェニル、3-(4-ヒドロキシブチル)フェニル、4-(4-ヒドロキシブチル)フェニル、2,4-ジ(4-ヒドロキシブチル)フェニル、2-(1-ヒドロキシイソプロピル)フェニル、3-(1-ヒドロキシイソプロピル)フェニル、4-(1-ヒドロキシイソプロピル)フェニル、2,6-ジ(1-ヒドロキシイソプロピル)フェニル、2-クロロ-6-ヒドロキシメチルフェニル、3-クロロ-6-ヒドロキシメチルフェニル、4-クロロ-6-ヒドロキシメチルフェニル、2-クロロ-4-ヒドロキシメチルフェニル、2-クロロ-5-ヒドロキシメチルフェニル、2-ヒドロキシ-4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル、2-ヒドロキシ-5-(2-ヒドロキシエチル)フェニル、2-ヒドロキシ-6-(2-ヒドロキシエチル)フェニル、3-ヒドロキシ-5-(2-ヒドロキシエチル)フェニル、6-メチル-2-

(ヒドロキシメチル)フェニル、5-メチル-2-(ヒドロキシメチル)フェニル、4-メチル-2-(ヒドロキシメチル)フェニル、2-メチル-4-(ヒドロキシメチル)フェニル等。

本発明の上記一般式(1)で表わされる化合物及びその塩は、プロスタグランジン生成の遮断作用や鎮痛作用及び腫瘍低下作用を有し、動物、とりわけ哺乳動物に対して、抗炎症、抗リウマチ、抗アレルギー、鎮痛、利尿、血小板凝集阻止、血圧降下及び抗高脂血症作用を示す。従つてこれは、抗炎症剤、抗リウマチ剤、抗アレルギー剤、鎮痛剤、利尿剤、抗血栓剤、降圧剤及び抗高脂血症剤等の医薬として有用である。

本発明化合物は、例えば下記各反応工程式に示す方法により製造することができる。

(反応工程式-1)



150cc 溶液を、室温下に加え、反応混合物の赤色が消失するまで約15分間、攪拌を続けた。その後、水に移し、エチルエーテルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥し、濃縮して得られる粗生成物を、カラムクロマトグラフィー (El: O :ヘキサン=1:10) で精製して、目的化合物 2g を得た。

得られた化合物の物性は、第1表に No. 1 として示す。

実施例 2~23

実施例 1 と同様にして、第1表に示す化合物 No. 2~11 を製造した。

また、同様にして化合物 No. 12~23 の遊離ベースを製造し、之等にそれぞれ 4N の塩酸/酢酸エチルを加えて、塩酸塩の形態の目的化合物のそれぞれを得た。

得られた各化合物の物性を第1表に示す。

実施例 24

4-(3-カルボキシフェニルアミノ)-2,6-ジ-tert-ブチルフェノールの製造

4-(3-ヒドロキシメチルフェニルアミノ)-2,6-ジ-tert-ブチルフェノール・塩酸塩の製造

実施例 24 で得られた 4-(3-カルボキシフェニルアミノ)-2,6-ジ-tert-ブチルフェノール 1.8g を、THF 30cc に溶解し、その溶液を、 $LiAlH_4$ 1.7g のエチルエーテル 150cc 懸濁液中に攪拌下、室温にて滴下し、次いで反応混合物を 3.5 時間還流した。冷後、含水エチルエーテル、次いで水を用いて過剰の $LiAlH_4$ を注意深く分層し、有機層を分取し、 $MgSO_4$ で乾燥し、濃縮して得られる粗生成物を、再びエチルエーテル 100cc に溶かし、これに 4N の塩酸/酢酸エチル溶液 6cc を加え、析出した結晶を濾取し、エチルエーテルで洗浄し、風乾して、目的化合物 1.5g を得た。

該化合物の物性を化合物 No. 31 として第1表に示す。

実施例 32~40

実施例 31 と同様の操作により、第1表に示す

2,6-ジ-tert-ブチル-1,4-ベンゾキノン 6.6g、 β -アミノ安息香酸 4.2g 及び酢酸 6cc を、2 時間加熱攪拌した後、放冷し、次いで反応混合物に水約 50cc を加え、更に、THF 200cc を加え、更に $Na_2S_2O_4$ 50g の水 300cc 溶液を室温に加え、赤色が退色するまで約 15 分間攪拌し、その後、水に移し、酢酸エチルで抽出し、有機層を実施例 1 と同様に処理し、カラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 : THF=5:1) で精製して、目的化合物 6.7g を得た。

得られた化合物の物性を、第1表に化合物 No. 24 として示す。

実施例 25~30

実施例 24 と同様にして、第1表に化合物 No. 25~29 として示す各化合物を得た。

また、同様にして化合物 No. 30 の遊離ベースを製造し、これに 4N 塩酸/酢酸エチルを加えて、塩酸塩の形態の目的化合物を得た。

実施例 31

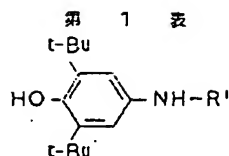
化合物 No. 32~40 を得た。

実施例 41

4-(3- α -メチルヒドロキシメチルフェニルアミノ)-2,6-ジ-tert-ブチルフェノール・塩酸塩の製造

実施例 10 で得られた 4-(3-アセチルフェニルアミノ)-2,6-ジ-tert-ブチルフェノール (化合物 No. 10) 1g を、エタノール 17cc 及び THF 3cc に溶解し、これに氷冷攪拌下に $NaBH_4$ 200mg をゆつくり加え、次いで反応混合物を 1 時間攪拌した。反応混合物を水に移し、エチルエーテルで抽出し、有機層の黄赤色が退色するまで、有機層を 10% $Na_2S_2O_4$ 水溶液で洗浄し、次に飽和食塩水で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥し、約 100cc に濃縮した後、4N 塩酸/酢酸エチル溶液 6cc を加え、析出した結晶を濾取し、エチルエーテルで洗浄し、風乾して目的化合物 1g を得た。

該化合物の物性を下記第1表に化合物 No. 41 として示す。

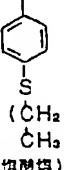
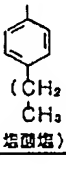
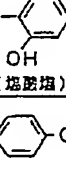



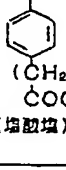
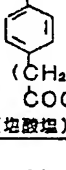
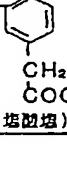
化合物 No.	R'	¹ H-NMR	融点 (°C)
1		6.80-7.10 (4H, m) 6.83 (2H, s), 5.37 (1H, bs), 4.91 (1H, s) 1.42 (18H, s) (CDCl ₃)	102 102.5
2		6.60-7.35 (4H, m) 7.02 (2H, s), 5.95 (1H, bs), 5.04 (1H, s) 1.43 (18H, s) (CDCl ₃)	114 116
3		6.80-7.18 (4H, m) 6.74 (2H, s), 5.50 (2H, bs), 4.82 (1H, s) 1.40 (18H, s) (CDCl ₃)	168 170
4		6.90-7.36 (4H, m) 6.99 (2H, s), 5.62 (1H, bs), 5.02 (1H, s) 1.43 (18H, s) (CDCl ₃)	81 81.5

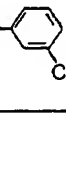


化合物 No.	R'	¹ H-NMR	融点 (°C)
5		7.40 (2H, bs), 7.10 (2H, d, J=8.6), 6.96 (2H, s), 6.82 (2H, d, J=8.6), 5.00 (1H, bs) 3.54 (2H, s), 1.42 (18H, s) (CDCl ₃)	180 以上
6		7.11 (2H, d, J=8.6) 6.96 (2H, s) 6.82 (2H, d, J=8.6) 5.50 (1H, bs), 4.94 (1H, s), 4.14 (2H, d, J=7.0), 3.51 (2H, s) 1.42 (18H, s), 1.24 (3H, t, J=7.0) (CDCl ₃)	119 120
7		6.84 (2H, s) 6.80-7.00 (4H, m) 5.30 (1H, bs), 4.83 (1H, s), 3.77 (3H, s) 1.41 (18H, s) (CDCl ₃)	94 94.5
8		6.66-7.25 (4H, m) 6.97 (2H, s), 4.95 (1H, bs), 3.55 (2H, s) 1.42 (18H, s) (CDCl ₃)	132 133.5

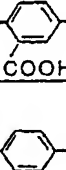

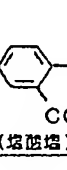

化合物 No.	R'	¹ H-NMR	融点 (°C)
9		7.83 (2H, d, J=8.8) 7.03 (2H, s) 6.80 (2H, d, J=8.8) 5.90 (1H, bs), 5.10 (1H, s), 2.50 (3H, s) 1.44 (18H, s) (CDCl ₃)	176 179
10		7.00-7.52 (4H, m) 7.00 (2H, s), 5.65 (1H, bs), 5.00 (1H, s) 2.55 (3H, s), 1.43 (18H, s) (CDCl ₃)	165 166
11		7.14 (2H, d, J=8.0) 6.96 (2H, s) 6.92 (2H, d, J=8.0) 4.98 (1H, s) 3.64 (1H, d, J=7.0) 1.46 (3H, d, J=7.0) 1.42 (18H, s) (CDCl ₃)	178 181
12		7.11-7.91 (6H, m) 2.41 (3H, s) 1.36 (18H, s) (CDCl ₃)	124 127 (分解)





化合物 No.	R'	¹ H-NMR	融点 (°C)
13		7.98 (3H, bs) 6.93 (2H, s) 6.28 (2H, s) 3.70 (6H, s) 3.57 (3H, s) 1.37 (18H, s) (DMSO-d ₆)	135 以上
14		7.51-7.21 (4H, m) 7.15 (2H, s) 1.41 (18H, s) (CD ₃ OD)	225 以上
15		7.35 (2H, s) 7.41-7.11 (9H, m) 1.41 (18H, s) (CD ₃ OD)	158 161
16		7.45-6.65 (9H, m) 6.85 (2H, s) 1.35 (18H, s) (DMSO-d ₆ - CD ₃ OD)	133 138





化合物 No.	R ¹	¹ H-NMR	融点 (°C)
17		7.77 (2H, bs), 7.38 (1H, s), 7.18 (2H, d, J=8.5), 6.91 (2H, s), 6.88 (2H, d, J=8.5), 2.76 (2H, t, J=6.1), 1.71-1.15 (6H, m), 1.37 (18H, s), 0.83 (3H, t, J=6.5) (DMSO-d ₆)	136.5 138.5
18		7.04, 7.00 (6H), 2.50 (2H, bt, J=7.0), 1.37 (18H, s), 1.30-1.70 (4H, m), 0.89 (3H, bt, J=6.5) (DMSO-d ₆)	164 166
19		7.26 (2H, s), 7.21 (1H, dd, J=8.5, 1.8), 7.03 (1H, d, J=1.8), 6.97 (1H, d, J=8.5), 1.43 (18H, s) (CD ₃ OD)	186 188
20		6.99, 6.96 (6H, bs), 2.21 (3H, s), 1.36 (18H, s) (DMSO-d ₆)	183 186 (分解)




化合物 No.	R ¹	¹ H-NMR	融点 (°C)
21		7.45 (2H, d, J=8.5), 7.33 (2H, d, J=8.5), 7.23 (2H, s), 2.97 (2H, t, J=7.1), 2.63 (2H, t, J=6.8), 1.41 (18H, s) (CD ₃ OD)	191 193 (分解)
22		6.98, 6.94, 6.91 (6H), 2.49 (2H, bt, J=7.5), 2.20 (2H, bt, J=7.0), 1.60-1.95 (2H, m), 1.36 (18H, s) (DMSO-d ₆)	187 189 (分解)
23		7.32 (2H, s), 7.30 (1H, d, J=2.0), 7.25 (1H, dd, J=8.1, 2.0), 7.01 (1H, d, J=8.1), 3.56 (2H, s), 1.41 (18H, s) (CD ₃ OD)	228.5 229.5 (分解)

化合物 No.	R ¹	¹ H-NMR	融点 (°C)
24		7.98 (1H, bs), 7.57 (1H, bs), 7.00-7.30 (3H, m), 6.92 (2H, s), 6.65 (1H, bs), 1.38 (18H, s) (DMSO-d ₆)	257 258.5 (分解)
25		9.10 (1H, bs), 8.02 (1H, m, J=7.5), 7.30 (1H, bt, J=7.5), 7.07 (2H, s), 6.95 (1H, m, J=7.5), 6.65 (1H, bt, J=7.5), 5.12 (1H, bs), 1.45 (18H, s) (CDCl ₃)	215 225 (分解)
26		8.34 (1H, bs), 7.71 (2H, d, J=8.8), 6.95 (2H, s), 6.86 (2H, d, J=8.8), 6.75 (1H, bs), 1.39 (18H, s) (DMSO-d ₆)	242 244 (分解)

化合物 No.	R ¹	¹ H-NMR	融点 (°C)
27		7.95 (1H, d, J=2.4), 7.22 (1H, dd, J=9.2, 2.4), 7.03 (2H, s), 6.88 (1H, d, J=9.2), 5.18 (1H, s), 1.44 (18H, s) (CDCl ₃)	225 以上
28		7.41 (2H, d, J=8.8), 7.00 (2H, s), 6.76 (2H, d, J=8.8), 5.88 (1H, s), 5.13 (1H, s), 1.43 (18H, s) (CDCl ₃)	176.5 178.5
29		7.80 (1H, d, J=2), 7.12 (1H, dd, J=10.2), 7.03 (2H, s), 6.90 (1H, d, J=10), 5.07 (1H, broad s), 2.25 (3H, s), 1.45 (18H, s) (CDCl ₃)	217.5 218.5 (分解)
30		7.56 (1H, d, J=3), 7.22 (1H, dd, J=10.3), 6.91 (2H, s), 6.85 (1H, d, J=10), 1.37 (18H, s) (DMSO-d ₆)	220 221 (分解)

化合物 No.	R ¹	¹ H-NMR	融点 (°C)
31	 (塩酸塩)	6.70-7.20 (4H, m) 6.94 (2H, s) 4.39 (2H, s) 1.37 (18H, s) (DMSO-d ₆)	218 219 (分解)
32	 (塩酸塩)	7.30-6.80 (4H, m) 6.86 (2H, s) 4.50 (2H, s) 1.36 (18H, s) (DMSO-d ₆)	135 以上 (分解)
33	 (CH ₂) ₂ OH (塩酸塩)	7.04, 7.02, 6.98 (6H) 3.55 (2H, t, J=7.2) 2.63 (2H, t, J=7.2) 1.37 (18H, s) (DMSO-d ₆)	205 207 (分解)
34	 (CH ₂) ₃ OH (塩酸塩)	7.38 (4H, s) 7.26 (2H, s) 3.57 (2H, t, J=6.3) 2.77 (2H, t, J=8.3) 1.70-2.01 (2H, m) 1.41 (18H, s) (CD ₃ OD)	193 196 (分解)

化合物 No.	R ¹	¹ H-NMR	融点 (°C)
35	 (CH ₂) ₄ OH (塩酸塩)	6.96, 6.93, 6.90 (6H) 3.39 (2H, dt, J=7.1) 2.47 (2H, dt, J=7.1) 1.25-1.70 (4H, m) 1.36 (18H, s) (DMSO-d ₆)	170 171 (分解)
36	 (CH ₂) ₂ OH (塩酸塩)	6.54-7.16 (4H, m) 6.92 (2H, s) 3.57 (2H, t, J=7.0) 2.62 (2H, t, J=7.0) 1.37 (18H, s) (DMSO-d ₆)	176 179 (分解)
37	 CH-CH ₃ CH ₂ OH (塩酸塩)	7.05 (2H, d, J=8.0) 6.88 (2H, d, J=8.0) 6.93 (2H, s) 2.23-3.57 (2H, m) 2.50-2.80 (1H, m) 1.36 (18H, s) 1.14 (3H, d, J=7.0) (DMSO-d ₆)	187 188 (分解)
38	 CH ₂ OH (塩酸塩)	6.83-7.27 (3H, m) 6.83 (2H, s) 4.48 (2H, s) 1.36 (18H, s) (DMSO-d ₆)	98 105

化合物 No.	R ¹	¹ H-NMR	融点 (°C)
39	 (CH ₂) ₂ OH (塩酸塩)	7.31 (2H, s) 7.18-7.25 (2H, m) 6.96 (1H, d, J=8.8) 3.70 (2H, d, J=6.6) 2.75 (2H, d, J=6.6) 1.41 (18H, s) (CD ₃ OD)	145 以上 (分解)
40	 CH ₂ OH (塩酸塩)	6.69-7.17 (3H, m) 6.80 (2H, s) 4.45 (2H, s) 2.22 (3H, s) 1.36 (18H, s) (DMSO-d ₆)	133 以上 (分解)
41	 CH-OH CH ₃ (塩酸塩)	6.63-7.17 (4H, m) 6.92 (2H, s) 4.60 (1H, q, J=6.5) 1.37 (18H, s) 1.28 (3H, d, J=6.5) (DMSO-d ₆)	167 168 (分解)

(以上)

手続補正書(自発)

昭和60年9月11日

特許庁長官 宇賀道郎 殿

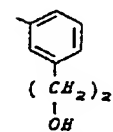
- 事件の表示
昭和60年特許願第168175号
- 発明の名称
ジ低級アルキルフェノール誘導体
- 補正をする者
事件との関係 特許出願人
株式会社 大塚製薬工場
- 代理人
大阪市東区平野町2の10 沢の鶴ビル 電話06-203-0941 (代)
(6521) 弁護士 三枝英二
- 補正命令の日付
自発
- 補正により増加する発明の数
なし
- 補正の対象
明細書中「発明の詳細な説明」の項
- 補正の内容
別紙添付の通り

方式
審査

補 正 の 内 容

- (1) 明細書第32頁に記載の第1級中化合物系
36の R^1 の項の記載を次の通り訂正する。

「



(塩酸塩)

」

(以 上)